

УДК 576.893.161.13 : 599.323

© 1994

**СИСТЕМА «ХОЗЯИН—УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫЕ ПРОСТЕЙШИЕ».
МАНИФЕСТАЦИЯ ИНФЕКЦИИ *LEISHMANIA INFANTUM*
У ЕСТЕСТВЕННО УСТОЙЧИВЫХ ВЗРОСЛЫХ БЕЛЫХ КРЫС,
ПОДВЕРГНУТЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ**

М. В. Лавдовская, Ф. П. Коваленко, А. Я. Лысенко, Ю. В. Чернов

С помощью медикаментозной иммуносупрессии (кортикостероидом трикортом-40) у белых крыс Wistar, естественно невосприимчивых к заражению *Leishmania infantum*, удалось воспроизвести манифестную инфекцию с интенсивным поражением органов-мишеней (селезенки, печени, костного мозга). Пассированный через иммуносупрессированных белых крыс штамм *L. infantum* сохранил исходную патогенность для золотистых хомячков.

В предыдущем сообщении (Коваленко и др., 1993) было показано, что с помощью медикаментозной иммуносупрессии удастся преодолеть относительную резистентность к *Leishmania infantum* естественно восприимчивых животных и вызвать у них диссеминацию возбудителя висцерального лейшманиоза. В свете этого представлялось логичным попытаться преодолеть и полную (видовую) невосприимчивость к этой инфекции некоторых лабораторных животных. В обширной сводке (Bray, 1987), обобщающей экспериментальные данные по заражению разными видами возбудителей висцерального лейшманиоза млекопитающих различных видов в течение 1908—1986 гг., единственными животными, у которых лейшманийная инфекция не развивалась, были крысы. Приводятся ссылки на исследования (Laveran, Petit, 1909; Vong e. a., 1929) по заражению *L. infantum* черных крыс (*Rattus rattus*) с помощью разных методов введения паразитов (внутрипеченочно, внутрикардиально, внутриперитонеально). Авторы установили наличие выраженной устойчивости черных крыс к лейшманийной инфекции. У этих животных наблюдалось лишь транзитное инфицирование, выразившееся в краткосрочном переживании лейшманий в селезенке и печени и спонтанной их элиминации в течение нескольких недель.

В доступной нам мировой литературе мы нашли единичные сообщения (Shatry e. a., 1987; Smyly, Vong, 1924) о заражении амастиготами *L. donovani* белых лабораторных крыс (*Rattus albino*). Подопытных животных забивали через 2—12 нед. от начала эксперимента. В селезенке животных лейшманий не определялись в течение всего эксперимента, а в печени численность паразитов неуклонно снижалась вплоть до полного их исчезновения к 6 нед. после заражения. На основании этих данных авторы пришли к заключению о естественной невосприимчивости белых крыс к заражению *L. donovani* и о нежизнеспособности этого паразита в их организме. Между тем белые лабораторные крысы (линейные и нелинейные) являются оптимальной моделью многих инфекционных заболеваний людей в силу простоты воспроизведения у них инфекции, дешевизны содержания и возможности размножения в условиях вивария. В случае воспроизведения у них лейшманийной инфекции, эти животные могли бы служить удобной моделью для изучения причин

латентного течения и механизма реактивации висцерального лейшманиоза у взрослых людей — феномена, характерного для эндемичных территорий Южной Европы и Азии (Manson-Barr, 1971; Panpiglione e. a., 1974).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В опытах по подавлению естественной резистентности к возбудителю висцерального лейшманиоза с помощью медикаментозной иммуносупрессии использовали 89 лабораторных животных: 46 крыс линии Wistar с массой тела 34—222 г и 43 золотистых хомяка массой тела 32—69 г.

Животных заражали внутрибрюшинно амастиготами *L. infantum*. Характеристика паразитарного материала и условия заражения им приведены нами ранее (Лысенко и др., 1994). Донорами лейшманий для линейных крыс служили экспериментально зараженные золотистые хомяки.

В качестве иммуносупрессанта использовали кортикостероид пролонгированного действия трикорт-40, который вводили подопытными животным подкожно в разные сроки по отношению к моменту заражения амастиготами лейшманий. За 7 дней до заражения препарат получали 11 линейных крыс, за 3 дня до заражения — 16 животных, одновременно с заражением — 5 крыс и через 45 дней после заражения — 2 особи. Трикорт-40 не вводили 12 зараженным линейным крысам.

Об исходе заражения подопытных животных судили по обнаружению амастигот лейшманий в мазках-отпечатках органов животных, вскрытых в разные сроки после заражения. Мазки окрашивались по стандартной методике. Интенсивность лейшманийной инфекции определяли по принятой градации количества амастигот в мазках-отпечатках селезенки (ВОЗ, 1988).

Тонкую структуру паразитов в материале, полученном от естественно устойчивых к висцеральному лейшманиозу животных, изучали с помощью трансмиссионной электронной микроскопии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Заражению *L. infantum* подверглись крысы линии Wistar. Результаты опытов 1—5 суммированы в таблице.

В опыте 1 исследовалась восприимчивость к *L. infantum* интактных крыс. Как видно из таблицы, ни у одного из 12 животных, подвергшихся заражению, паразиты в органах-мишенях не были обнаружены в течение 6 нед. наблюдения. С целью реактивации у таких животных гипотетической субмикроскопической инфекции двум крысам (опыт 2) на 45-й день после заражения был введен трикорт-40 (Т-40) в большой дозе (16.3 мг/кг). В ходе дальнейших двухнедельных наблюдений паразиты обнаружены не были, что в сумме с результатами первого опыта можно рассматривать как доказательство полной элиминации из организма крыс введенных амастигот лейшманий благодаря факторам естественной устойчивости хозяина.

В опыте 3 Т-40 вводили 4-кратно, начиная со дня заражения. Инфекция явно реактивировалась и прогрессировала, о чем можно было судить по обнаружению паразитов в печени и селезенке; однако из-за слишком большой последней дозы (18.2 мг/кг) и общей суммарной дозы Т-40 животные погибали в ранние сроки (на 21—25-й дни после заражения и начала иммуносупрессии).

Опыты 4 и 5 с несомненностью свидетельствовали об эффективном преодолении естественной устойчивости крыс к *L. infantum* с помощью медикаментозной иммуносупрессии. Из таблицы наглядно видно, что введение иммунодепрессанта должно предшествовать заражению (на 3—7 дней), многократно

Результаты опытов по заражению *Leishmania infantum* крыс линии Wistar, подвергнутых медикаментозной иммуносупрессии
Results of the experimental infection with *Leishmania infantum* the rats Wistar being exposed to medicament immunosuppression

Но- мер опыта	Число живот- ных	Средняя масса тела (г)	Параметры режима иммуносупрессии трикортом-40					Сроки вскрытия живот- ных после за- ражения (недели)	Исход заражения (число амастигот в органах животных, — баллы)		
			начало*	коли- чество инъекций	интер- вал меж- ду инъек- циями (дни)	Средняя доза препарата (мг/кг)			печень	селезенка	костный мозг
						на 1 инъекцию	суммар- ная				
1	12	154.7	—	—	—	—	—	2—6	—	—	—
2	2	211	+45	1	—	16.3	16.3	8.5	—	—	—
3	5	45.4	0	4	7—14	3.9—18.2	31.4	3—3.5	2	2—3	—
4	16	115.6	—3	5	6—15	0.5—4	11.1	3—7	2—3	3—5	3—4
5	11	172.1	—7	9	6—22	0.2—3.5	8.7	3—14	2—3	4—5	3—4

* Дни по отношению к моменту заражения (0 — одновременно, плюс — после, тире — до).

повторяться (5—9 раз) с интервалами 6—22 дня с таким расчетом, чтобы суммарная доза Т-40 достигала (но не превышала!) 8.7—11.1 мг/кг массы тела. При таком режиме иммуносупрессии интенсивность инфекции (численность паразитов) в органах-мишенях достигает высоких (+3) или почти максимальных величин (+5). Наличие лейшманийной инфекции у линейных крыс доказывалось не только цитологически, но и с помощью электронной микроскопии (см. рисунок; см. вкл.). Следует отметить, что в этих опытах, как и в предыдущих, диссеминации инфекции не наблюдалось (паразиты в органах атопической локализации не обнаруживались).

Для проверки патогенности лейшманий, выделенных от линейных крыс с манифестным течением лейшманийной инфекции, паразитарным материалом от них были заражены две группы золотистых хомяков. Из них 14 особей были оставлены без иммуносупрессии, а 29 — получили однократно Т-40 в средней дозе 9.3 мг/кг. У хомяков первой группы лейшманийная инфекция протекала стандартно, у животных второй группы интенсивность инфекции была более высокой и, кроме того, у них наблюдалась диссеминация возбудителя в органы атопической локализации — легкие, почки, яички (Коваленко и др., 1994). От хомяков первой группы лейшмании в дальнейшем успешно пассировались на интактных хомяках, причем в течение инфекции у последних каких-либо особенностей не наблюдалось.

ВЫВОДЫ

1. Введение амастигот *L. infantum* интактным линейным крысам Wistar приводит к транзиторному инфицированию с быстрой спонтанной элиминацией паразитов, что свидетельствует об естественной устойчивости животных к висцеральному лейшманиозу.

2. С помощью медикаментозной иммуносупрессии удастся преодолеть естественную устойчивость линейных крыс к *L. infantum*, однако не настолько, чтобы происходила диссеминация инфекции.

3. Исход заражения линейных крыс висцеральным лейшманиозом определяется сроками начала иммуносупрессии по отношению к моменту заражения. Наилучший эффект достигается при начале иммуносупрессии за неделю до заражения их *L. infantum*.

Список литературы

- Коваленко Ф. П., Лысенко А. Я., Лавдовская М. В. Система «хозяин—условно-патогенные простейшие». Диссеминация инфекции *Leishmania infantum* у естественно восприимчивых лабораторных животных, подвергнутых медикаментозной иммуносупрессии // Паразитология. 1994. Т. 28, вып. 4. С. 293—297.
- Лысенко А. Я., Лавдовская М. В., Коваленко Ф. П., Чернов Ю. В., Стрелкова М. В. Система «хозяин—условно-патогенные простейшие». Диссеминация пневмоцистной инфекции под влиянием медикаментозной и биологической иммуносупрессии // Паразитология. 1994. Т. 28, вып. 3. С. 230—235.
- Серия технических докладов ВОЗ. Женева, 1988. № 701.
- Bray R. S. Experimental Leishmaniosis of mammals // Leishmaniases in Biology and Medicine. Ed. by W. Peters, R. Killick-Kendrick, 1987. P. 425—463.
- Laveran A., Petit A. // Compt. Rend. des Seances de la Soc. Bui. Fil. 1909. T. 66. P. 911—913.
- Manson-Barr P. E. C. // Int. Rev. Trop. Med. 1971. Vol. 4. P. 123—140.
- Panpigliione S. e. a. // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1974. Vol. 68. P. 349—359.
- Shatry A. M. e. a. // Acta tropica. 1987. Vol. 44. P. 409—414.
- Smyly H. J., Young C. W. // Proceed. Soc. Exper. Biol. and Med. 1924. Vol. 23. P. 354—356.
- Foung C. W. e. a. // Amer. Journ. Hyg. 1929. Vol. 10. P. 183—200.

Российская медицинская академия
последипломного образования МЗ РФ,
Москва;

Поступила 10.08.1993

ИМПИТМ им. Е. И. Марциновского
Государственного комитета
санитарно-эпидемиологического надзора РФ,
Москва, 119435

THE SYSTEM «HOST—CONDITIONALLY PATHOGENOUS PROTOZOAN». MANIFESTATION OF THE LEISHMANIA INFANTUM INFECTION IN NATURALLY RESISTENT ADULT WHITE RATS UNDERGOING THE MEDICAMENTAL IMMUNOSUPPRESSION

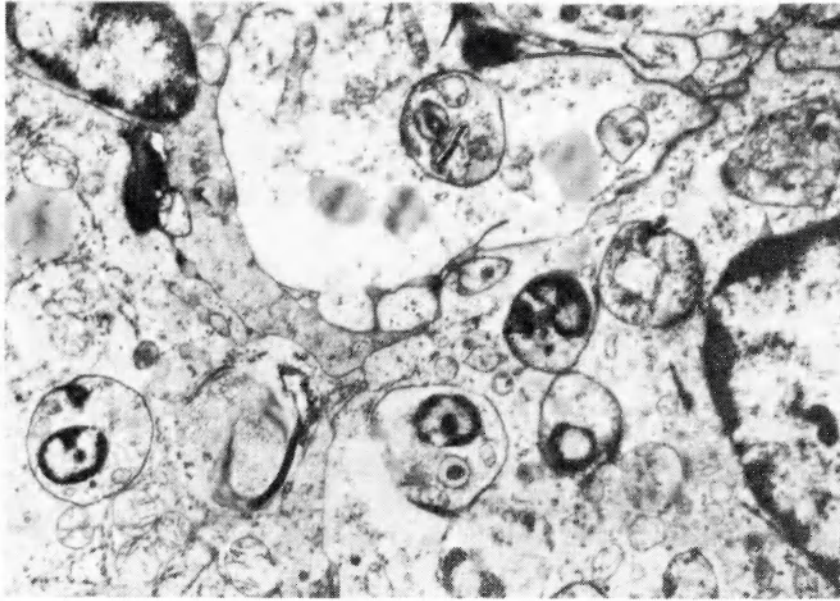
M. V. Lavdovskaya, F. P. Kovalenko, A. Ya. Lysenko, Yu. V. Chernov

Key words: *Leishmania infantum*, conditionally pathogenouse protozoan, immunosupression, Tricort-40, manifestation of infection

SUMMARY

The attempt to overcome the natural resistance of white rats Wistar to *Leishmania infantum* infection was made by the mean of the immunodepressant Tricort-40, the corticosteroid of prolonged activity. In the serie of experiments with the mercy scheme of immunosupression the inoculation of the amastigotes *L. infantum* taken out of the donors, the golden hamsters *Mesocricetus auratus*, caused the progressive infection with intensive affection on target organs (the spleen, liver, bone marrow). The stem of *L. infantum* been passed through the immunosupressed rats has preserved its pathogenity to the golden hamsters.

Вклейка к ст. М. В. Лавдовской и др.



Электроннограмма амастигот *L. infantum* в селезенке линейной крысы Wistar на 46-й день после экспериментального заражения (49-й день после начала иммуносупрессии трикортом-40)
Ув. 50 000.

Electronogram of amastigotes *L. infantum* from the spleen of the rat Wistar on 46-th day after the experimental infection (49-th day after the beginning of immunosuppression with Tricort-40). Magnification 50 000.